

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2006 - 27. Jahrg.

Übersicht

Clostridium difficile - Infektionen – aktuelle Probleme

Epidemiologie

Clostridium difficile ist ein grampositives, anaerobes, Sporen-bildendes Bakterium, welches eine pseudomembranöse Kolitis und andere Erkrankungen verursachen kann. Die C. difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) ist die häufigste nosokomiale infektiös bedingte Diarrhö in den westlichen Industrieländern. Der Erreger wird üblicherweise im Krankenhaus erworben und kann ein breites Spektrum von Erkrankungen hervorrufen, von der asymptomatischen Kolonisation des Intestinaltrakts bis hin zu akuten Diarrhöen und einer pseudomembranösen Kolitis, die zu schweren Verläufen mit Kolonperforation, Sepsis und Tod führen kann. Studien in den Siebziger Jahren konnten belegen, dass zwei Toxine (A und B) in der Pathogenese von C. difficile-assoziierten Infektionen eine bedeutsame Rolle spielen.^{1,2} In den letzten Jahren ist eine deutliche Zunahme der CDAD-Erkrankungen aufgefallen. In den USA kam es zu einem Anstieg um 26% vom Jahr 2000 auf das Jahr 2001. Darüber hinaus fiel auch eine Veränderung des Krankheitsverlaufes auf mit schweren infektiösen Komplikationen und einer Verdoppelung der Letalität auf bis zu 8% der erkrankten Patienten. Eine systematische Untersuchung von 187 C. difficile-Isolaten aus den Jahren 2000 bis 2003 durch das CDC (Centers for Disease Control and Prevention) und deren Vergleich mit 14 Stämmen von früheren Ausbrüchen zeigte eine erstaunliche Veränderung der in den letzten Jahren isolierten Stämme. Der neue Clostridium difficile-Stamm (Ribotyp 027, PFGE Typ NAP1, Toxinotyp III) wurde in allen acht untersuchten Kliniken nachgewiesen und verfügte über eine hohe Produktion der Toxine A und B sowie zusätzlich über ein binäres Toxin mit bisher noch unbekannter Funktion. Die Bildung von Toxin A durch den neuen Stamm war in vitro 16 mal höher, als bei den vergleichend untersuchten Stämmen (s. Abb. S. 22).^{3,4,5} Dieser Stamm erwies sich als Fluorchinolone-resistent, scheint zu mehr Ausbrüchen zu neigen mit hoher Kontagiosität und ist inzwischen in 16 Staaten der USA beschrieben worden. Er hat zu einer fünfjä-

Inhalt

3/2006

Übersicht

- Clostridium difficile-Infektionen Seite 21-24
- Antazida und C. difficile Seite 24

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (15)

- Enterobacter Spezies Seite 23

Neueinführung

- Tigecyclin Seite 24-26

Antibiotika und Kohlenhydratstoffwechsel

- Fluorchinolone Seite 26
- Co-Trimoxazol Seite 26

Linezolid

- Versus Vancomycin bei neutropenischem Fieber Seite 26-27
- Länger dauernde Therapie Seite 27

Mittel der Wahl

- Telithromycin bei Asthma? Seite 27
- Dexamethason bei Meningitis? Seite 27-28

Akute Pharyngitis

- Rationales Management Seite 28

Infektionsprävention und Epidemiologie

- Konjugierte Pneumokokkenvakzine senkt Resistenzen Seite 28
- Levofloxacin bei Apoplex? Seite 28-29
- Tbc weltweit und in Deutschland Seite 29

Pharmakokinetik

- Ertapenem - Dosierung bei Adipositas Seite 29

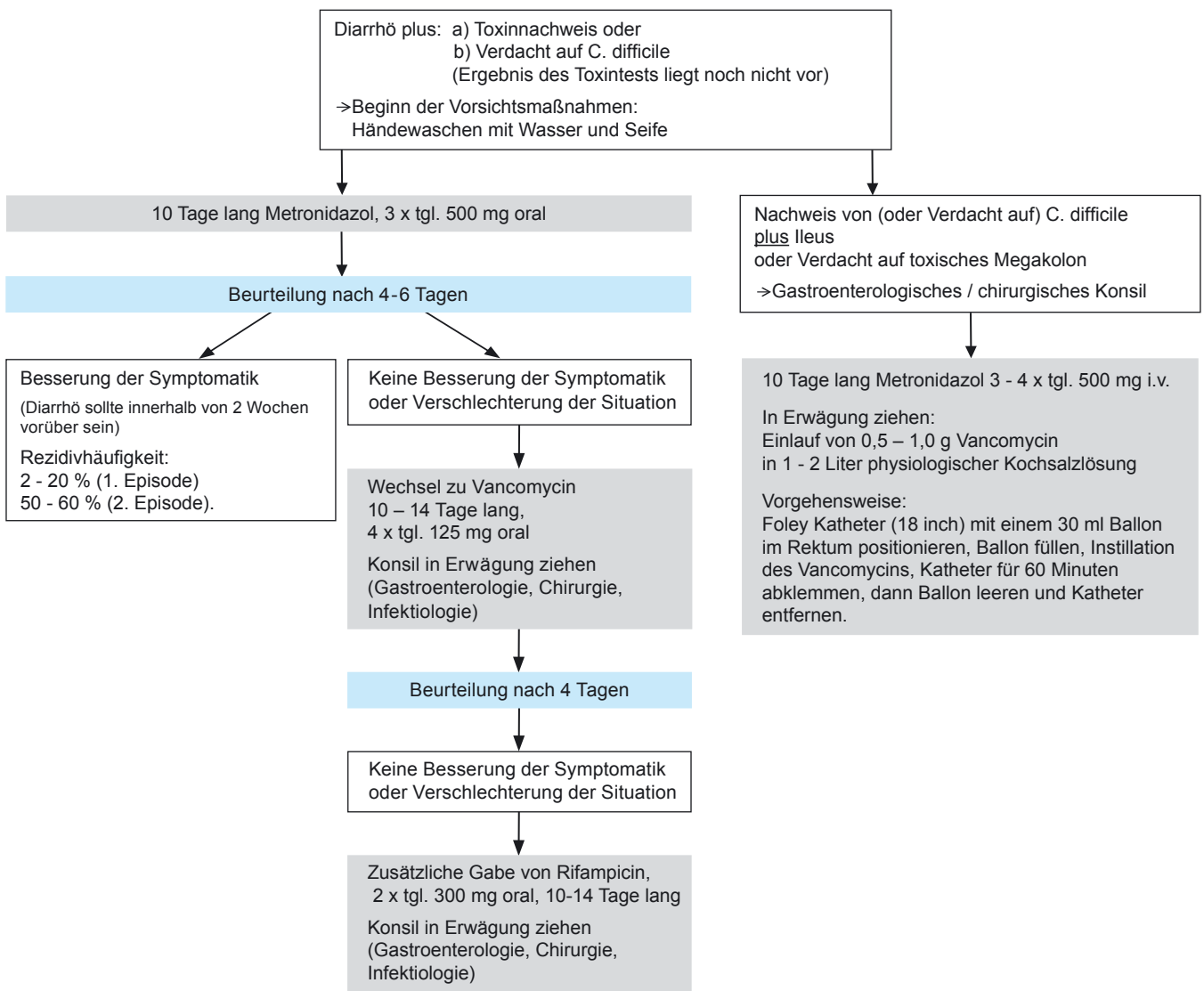
Polymyxin B

- Mikrobiologische Aktivität Seite 29-30

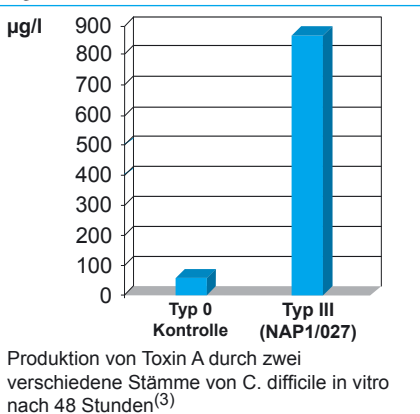
Nebenwirkungen

- ZNS-Unverträglichkeit unter Aciclovir Seite 30

Therapiestrategie bei C. difficile-Diarrhö



chen Zunahme von CDAD-Fällen in der Provinz Quebec (Kanada) geführt und wurde auch in 50 Krankenhäusern Englands sowie in Belgien und den Niederlanden isoliert.⁴ Das europäische Zentrum für Infektionskontrolle in Stockholm (ECDC) hat inzwischen das Problem erkannt und epidemiologische Maßnahmen zur Erfassung der Erkrankung eingeleitet.



Diagnostik

Die Falldefinition einer CDAD sollte auf dem Symptom der Diarrhö und mindestens einem positiven Befund basieren, der auf dem endoskopischen Nachweis von pseudomembranösen Veränderungen im Kolon, einem zytotoxischen Test auf Toxin B im Stuhl, einem Nachweis von Toxin A oder B im Stuhl mittels Enzymimmunoassay oder einer positiven Stuhlkultur für C. difficile beruht. Die Stuhlkultur ist der häufigste Labortest in der klinischen Praxis, er ist allerdings nicht so spezifisch wie der zytotoxische Zellassay.

Risikofaktoren

Die Mehrzahl der C. difficile-Infektionen werden nosokomial akquiriert und viele Patienten verbleiben asymptomatisch nach der Kolonisation. Eine vorangegangene antibiotische Behandlung ist der häufigste Risikofaktor, wobei insbesondere Clindamycin (SOBELIN u.a.), Cephalosporine und Penicilline aber auch andere Antibiotika angeschuldigt werden. Aus Quebec (Kanada) wurde im Zeitraum zwi-

schen Januar 2003 und Juni 2004 retrospektiv über 7421 Krankenhauspatienten berichtet, von denen 4% (293 Patienten) eine CDAD entwickelten. In der Multivarianzanalyse konnten als signifikante Risikofaktoren höheres Alter, mehr als vier Tage Aufenthalt im Krankenhaus, eine CDAD in der Anamnese, sowie die Behandlung mit Fluorchinolonen, Cephalosporinen, Makroliden, Clindamycin oder intravenös verabreichten Kombinationen aus β -Laktamantibiotika mit β -Laktamase-Inhibitoren erkannt werden. Bei 36% der CDAD-Fälle waren Fluorchinolone angewandt worden. Auch dieser Ausbruch in Quebec wurde durch den zuvor beschriebenen C. difficile-Stamm 027/NAP1 ausgelöst.⁶ In kürzlich veröffentlichten Stellungnahmen zu dem Bericht aus Quebec wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Nennung einer einzigen Antibiotikagruppe als Ursache dem Problem nicht gerecht wird. Es wird auch berichtet, dass seit Anfang 2005 in Quebec die Inzidenz der CDAD deutlich zurückgeht, obwohl sich am Antibiotikagebrauch nichts ge-

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (15)

Enterobacter Spezies

Morphologie und Kultur: Das Genus *Enterobacter* gehört zur Familie der *Enterobacteriaceae*. Es umfasst derzeit 14 Spezies. Die aus humanmedizinischer Sicht wichtigsten Vertreter sind *E. cloacae* und *E. aerogenes*. Die Bakterien können im Verdauungstrakt des Menschen, aber auch freilebend im Boden und Wasser nachgewiesen werden. Ihre Anzüchtung aus Untersuchungsmaterialien auf einfachen Nährmedien ist unkompliziert. Die Kolonien sind groß und schleimig; manche Stämme bilden eine Kapsel. Sie können Glukose und Laktose, aber auch Zitrat als Kohlenstoffquelle verwerten. Schwefelwasserstoff wird nicht gebildet.

Pathogenese und Krankheitsbilder: *Enterobacter* sind typische Erreger opportunistischer Infektionen. Ausgehend vom Darm des Patienten können sie andere Körperregionen besiedeln und dort schwere Infektionen verursachen. Häufigste Erkrankungen sind Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege, Infektionen des Respirationstraktes, Haut- und Weichteilinfektionen sowie Sepsis und Meningitis. Prädisponierende Faktoren sind z. B. Steinleiden oder eine verminderte Infektabwehr. Infektionen über kontaminierte medizinisch-technische Geräte wie Inhalatoren, Luftbefeuchter, Narkosegeräte u.a. sind ebenfalls möglich.

Diagnostik und Resistenzsituation: Der Nachweis von *Enterobacter* im Rahmen der mikrobiologischen Routinediagnostik erfolgt über die Anzucht aus entsprechenden Untersuchungsmaterialien und die anschließende biochemische Identifizierung.

Enterobacter sind von Natur aus resistent gegenüber zahlreichen Beta-laktam-Antibiotika. Ursache der natürlichen Resistenz sind Betalaktamasen, die durch Betalaktamase-Inhibitoren nicht gehemmt werden.

In der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie aus dem Jahr 2004 waren zudem mehr als 30 % der Stämme unempfindlich gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 [Cefotaxim (CLAFORAN u.a.), Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.), Ceftazidim (FORTUM u.a.)] sowie Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) und Piperacillin (PIPRIL u.a.)/Sulbactam (COMBACTAM u.a.). Im Gegensatz hierzu stellt sich die Resistenzsituation bei den Aminoglykosiden (0-3%), Carbapenemen (<1-3%), Fluorchinolonen (3-4%) und Cotrimoxazol (COTRIM u.a.) mit 9 % nach wie vor günstig dar.

Therapie: Für die orale Behandlung von leichten Infektionen stehen Cotrimoxazol und die Fluorchinolone zur Verfügung. Die Therapie von schweren Infektionen sollte vorzugsweise mit einem Fluorchinolon [Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Levofloxacin (TAVANIC)] oder einem Carbapenem [Ertapenem (INVANZ), Imipenem (ZIENAM u.a.), Meropenem (MERONEM)] erfolgen. Aminoglykoside sollten nur im Rahmen einer Kombinationstherapie Anwendung finden.

Die Monotherapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim) oder einem Acylaminopenicillin ± Betalaktamase-Inhibitor (z. B. Piperacillin + Tazobactam) ist auch bei nachgewiesener in-vitro-Empfindlichkeit nicht angezeigt, da unter der Therapie rasch resistente Mutanten mit dereprimierter chromosomaler Betalaktamase vom AmpC-Typ („Hyperproduzenten“) selektiert werden können. AmpC-Betalaktamasen werden durch Betalaktamase-Inhibitoren (Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam) nicht ausreichend gehemmt. Cefepim (MAXIPIME) ist in vitro wirksam gegen Hyperproduzenten und stellt somit eine weitere Therapieoption dar.

ändert hat. Als Erklärung weisen die Autoren auf verbesserte Infektionskontrollmaßnahmen hin, die u.a. durch Baumaßnahmen in den betroffenen Krankenhäusern erreicht wurden.^{7,8}

Infektionskontrolle

Sorgfältige Infektionskontrollmaßnahmen sind bei dem Sporenbildner *C. difficile* von besonderer Wichtigkeit. Um eine horizontale Übertragung zu vermeiden, müssen bei der Pflege der Patienten und der Entfernung kontaminierter Gebrauchsgegenstände Handschuhe getragen werden. Die Isolierung der kolonisierten bzw. infizierten Patienten, möglicherweise eine Kohortenunterbringung, striktes Händewaschen, Umgebungsdesinfektion und auch die Behandlung von asymptomatischen kolonisierten Patienten sind unter besonderen Situationen, wie z.B. epidemischen Ausbrüchen, notwendig und indiziert. Die wirkungsvollste Maßnahme um symptomatische Erkrankungen zu vermindern, ist allerdings die Einschränkung der Antibiotikabehandlung.

Behandlung

Die Standardtherapie besteht aus Metronidazol (CLONT u.a.) dreimal täglich 500 mg oral über zehn Tage. Alternativ kann Vancomycin (VANCOMYCIN) in einer Dosis von viermal täglich 125 mg verordnet werden, ebenfalls über zehn Tage (vgl. Schema S. 22). Metronidazol wird im Allgemeinen als Anfangstherapie empfohlen, um den Gebrauch von Vancomycin zu limitieren und dadurch möglichst wenig Vancomycin-Resistenzen, insbesondere gegenüber Enterokokken, zu

induzieren. Ein Rezidiv der CDAD tritt bei bis zu 20 % der Patienten auf und kann durch einen Rückfall bzw. eine Reinfektion verursacht sein. Über 90 % des ersten Rezidivs kann durchaus erfolgreich mit der Ersttherapie behandelt werden. Eine Kombinationstherapie aus Vancomycin plus Rifampicin (RIFA u.a.) oder die zusätzliche orale Gabe eines Hefepreparates aus *Saccharomyces boulardii* wird bei häufigen Rezidiven empfohlen. Die rektale Instillation von Vancomycin hat sich bei einigen Patienten ebenfalls als therapeutische Maßnahme bewährt.^{2,9} Bei schwersten Verläufen, wie sie in den letzten Jahren durch den neuen virulenten *C. difficile*-Stamm verursacht und beschrieben worden sind, kann eine Kolektomie notwendig werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die durch *Clostridium difficile*-ausgelöste Diarrhö (CDAD) hat in den angloamerikanischen Ländern in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen, wobei ein klonal sich ausbreitender neuer *C. difficile*-Stamm (027/NAP1) mit deutlich verstärkter Virulenz und Toxinbildung verantwortlich ist. Die Risikofaktoren sind hohes Alter, längere Krankenhausaufenthalte, intensive Antibiotikabehandlungen und vor allem mangelnde Infektionskontrollmaßnahmen. Therapeutisch werden unverändert Metronidazol (CLONT u.a.) oder Vancomycin oral (VANCOMYCIN u.a.) empfohlen, auch bei den nicht seltenen Rezidiven.

ANMERKUNG DER REDAKTION: In Deutschland ist es ebenfalls zu einem An-

stieg von Ausbrüchen der pseudomembranösen Kolitis gekommen und es wird dringend Zeit, dass die entsprechenden Referenzlaboratorien bzw. das Robert-Koch-Institut sich dieser Problematik annehmen.

1. THOMAS, C.
J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1339 - 1350
2. OWENS, R.C.
Pharmacother 2006; 26: 299 - 311
3. WARNY, M. et al.
Lancet 2005; 366: 1079 - 1084
4. McDONALD, L.C. et al.
N Engl J Med 2005; 353: 2433 - 2441
5. LOO, V.G. et al.
N Engl J Med 2005; 353: 2442 - 2449
6. PEPIN, J. et al.
Clin Infect Dis 2005; 41: 1254 - 1260
7. BEAULIEU, M. et al.
Clin Infect Dis 2006; 42: 725
8. WEISS, K.
Clin Infect Dis 2006; 42: 725 - 727
9. APISARNTHANARAK, A. et al.
Clin Infect Dis 2002; 35: 690 - 696

Therapie des Rezidivs einer *C. difficile*-Infektion

Seit der Erstbeschreibung der durch *Clostridium difficile* verursachten pseudomembranösen Kolitis wird als Therapie die Gabe von Metronidazol (CLONT u.a.) oder Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) oral empfohlen. Allerdings beinhaltet die Richtlinie des CDC in Atlanta seit 1995, dass auf Vancomycin, wegen der erheblichen Resistenzentwicklung, als pri-

märes Mittel verzichtet werden sollte. In den letzten Jahren sind aus Kanada, insbesondere aus Quebec, vermehrt epidemische Ausbrüche eines neuen *C. difficile*-Stammes (027/NAP1) beschrieben worden, der eine Überproduktion von Toxinen A und B aufweist. Derartige Stämme wurden inzwischen auch in mehreren nordamerikanischen Kliniken sowie in Großbritannien und den Niederlanden nachgewiesen. Bei der Erstbehandlung der erkrankten Patienten erwies sich Vancomycin dem Metronidazol überlegen. Bei insgesamt 430 Patienten mit einem einmaligen und auch zweimaligen Rezidiv (33,3% mit zweitem Rezidiv) wurde analysiert, ob Metronidazol auch in der Rezidivbehandlung ungünstiger als Vancomycin abschnitt. Zunächst wurde beobachtet, dass 89 von 154 Zweitrezidiven (63,6%) innerhalb von 30 Tagen nach dem ersten Rezidiv auftraten und ein hohes Lebensalter des Patienten sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei der Behandlung des Erstrezidivs die signifikanten Risikoparameter für einen zweiten Rückfall darstellten. 41,8% der Patienten mit einem Lebensalter über 65 Jahren entwickelten ein zweites Rezidiv. Gleichfalls wiesen die Patienten mit einer Erkrankung in den Jahren 2003 bis 2005 (erstmaliges Auftreten des hochtoxischen Stammes) eine erhöhte Tendenz zu einem zweiten Rezidiv auf. Das Risiko eines zweiten Rezidivs wurde allerdings nicht beeinflusst von der Wahl des Antibiotikums (Vancomycin oder Metronidazol oder auch eine Kombination aus beiden Substanzen) bei der Behandlung des ersten Rezidivs. Hohes Alter war ebenfalls auch deutlich assoziiert mit der Entwicklung von Komplikationen während der *C. difficile*-Infektion; von den 463 Patienten entwickelten 51 (11%) mindestens eine schwere Komplikation, darunter Schock bei zehn Patienten, notwendige Kolektomie bei drei Patienten, Megakolon bei zwei Patienten. Innerhalb von 30 Tagen verstarben 43 Patienten. Die Wahl des Antibiotikums hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Manifestation von Komplikationen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Metronidazol (CLONT) erwies sich als nicht weniger wirksam als Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) in der Behandlung des ersten und zweiten Rezidivs einer Clostridium difficile-Infektion. Allerdings ist die Frequenz von ersten Komplikationen bei den derzeitigen C. difficile-Infektionen offensichtlich höher, möglicherweise bedingt durch einen neuen deutlich toxischeren Stamm.

PEPIN, J. et al.
Clin Infect Dis 2006; 42: 758 - 764

Erhöht eine Antazida-Therapie das Risiko einer C. difficile-Infektion?

Pharmaka, die die Magensäureproduktion unterdrücken, sind mit erhöhten Risiken für die Manifestation einer ambulant erworbenen Pneumonie sowie auch vermehrten Enteritiden wie Reisediarrhö und Salmonellose in Zusammenhang gebracht worden. Ob eine Verminderung der Magensäureproduktion

auch zu einem erhöhten Risiko für die Manifestation einer *C. difficile*-Infektion führt, wurde in einer umfangreichen Fall-Kontrollstudie in Großbritannien analysiert. Die Autoren verwendeten mehr als 3 Mio. Daten aus Krankenakten von niedergelassenen Ärzten in Großbritannien. Von 1994 bis zum Jahr 2004 wurden insgesamt 1233 Fälle einer ambulant erworbenen pseudomembranösen Kolitis durch *C. difficile* identifiziert. Auffällig war die deutliche Steigerung mit einer Inzidenz von weniger als einer Erkrankung per 100.000 Personen im Jahr 1994 auf 22 Erkrankungen per 100.000 im Jahr 2004. Während der gleichen Periode verminderte sich die Anzahl der verschriebenen Antibiotika, während die Verschreibungen der Protonenpumpenhemmer deutlich anstieg. Als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer *C. difficile*-Infektion erwiesen sich die Einnahme eines Antibiotikums in den vorausgegangenen 90 Tagen (RR:3,1), eines Protonenpumpenhemmers (RR:2,9), eines H₂-Blockers (RR:2,0) oder einer nicht-steroidalen entzündungswirkenden Substanz (RR:1,3).

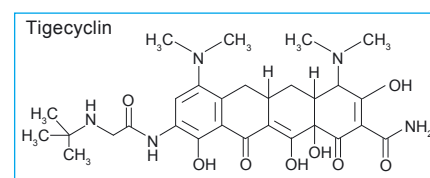
FOLGERUNG DER AUTOREN: Auffällig an diesen Ergebnissen ist zum einen die deutliche Steigerung der Inzidenz der C. difficile-Infektion in den analysierten zehn Jahren von 1994 bis 2004; zum anderen ist auch bemerkenswert, dass nur 37 % der Patienten mit einer gesicherten C. difficile-Infektion zuvor Antibiotika erhalten hatten. Der Einfluss einer Magensäure-supprimierenden Therapie muss weiter bezüglich des Risikos einer C. difficile-Infektion prospektiv untersucht werden.

DIAL, S. et al.
JAMA 2005; 294: 2989 - 2995

Neueinführung

Tigecyclin – ein neues Antibiotikum zur parenteralen Therapie

Tigecyclin (TYGACIL) ist das erste therapeutisch verfügbare Antibiotikum aus der Gruppe der Glycylcycline. Dabei handelt es sich um Tetrazyklinderivate, die chemisch so verändert wurden, dass sie auch gegen Tetrazyklin-resistente Stämme wirken. Die Wirkung gegen resistente Bakterien ist unabhängig davon, ob die Erreger durch Veränderungen am Ribosom [Tet(M)] oder durch Effluxmechanismen [Tet(A-E)] ihre Resistenz erworben haben. Die Strukturformel von Tigecyclin besitzt große Ähnlichkeit mit der von Minocyclin (KLINOMYCIN u.a.), hinsichtlich des antimikrobiellen Spektrums und der therapeutischen Eigenschaften bestehen allerdings erhebliche Unterschiede.¹



Antibakterielle Eigenschaften

Ähnlich wie die Tetrazykline hemmt auch Tigecyclin die bakterielle Proteinbiosynthese durch Anlagerung an die 30S-Untereinheit der Ribosomen. Damit wird die Anlagerung von Aminoacyl-t-RNA Molekülen an die Ribosomen blockiert und die Verlängerung der wachsenden Proteinkette verhindert. Allerdings binden Glycylcycline mit etwa fünffach höherer Affinität als Tetrazykline und können daher auch gegen Tetrazyklin-resistente Bakterien wirken.

Tigecyclin wirkt gegen ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Erregern. Überwiegend wirkt die Substanz bakteriostatisch, bei manchen Erregern, wie zum Beispiel *S. pneumoniae* und *H. influenzae*, wurden auch bakterizide Effekte beobachtet. Ein postantibiotischer Effekt von etwa drei Stunden konnte nachgewiesen werden. Zum Spektrum gehören auch Staphylokokken, die gegen Oxacillin (INFECTOSTAPH) oder Methicillin resistent sind (MRSA). Die minimale Hemmkonzentration gegen diese Erreger lag bei 0,25 bis 0,5 mg/l (MHK₉₀-Wert). Auch gegen Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.)-resistente *E. faecalis*-Stämme (VRE) besteht eine ähnlich hohe Aktivität.^{1,2}

MHK-Werte von 0,5 mg/l oder weniger wurden auch bei *E. coli*-Stämmen ermittelt. Sie waren unabhängig davon, ob die Erreger β -Laktamasen (sog. ESBL, extended spectrum β -lactamases) bildeten oder nicht. Das Antibiotikum besitzt eine Aktivität auch gegen *Acinetobacter* spp. (MHK₉₀: 2 mg/l), ist aber weniger wirksam gegen *Proteus*-Arten und weist keine ausreichende Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* auf. Gramnegative Bakterien, die bestimmte Effluxsysteme (MexXY, AcrAB) überexprimieren, zeigen eine reduzierte Empfindlichkeit oder Resistenz.

Gegen therapeutisch wichtige Anaerobier, wie *Clostridium*- oder *Bacteroides*-Arten besteht eine ausreichende Aktivität. Die zur Hemmung von *Bacteroides fragilis* notwendigen Konzentrationen sind variabel (MHK₉₀ Werte zwischen 0,25 bis 16 mg/l).¹

Pharmakokinetische Eigenschaften

Tigecyclin wird als Infusion verabreicht; die empfohlene Dosierung beträgt 50 mg alle 12 Stunden, wobei initial einmalig die doppelte Dosis gegeben wird. Ein „steady state“ wird unter diesen Bedingungen nach drei bis vier Tagen erreicht. Die Spitzenkonzentrationen im Plasma liegen bei 0,6 mg/l, in verschiedenen Studien wurden AUC-Werte von etwa 3 mg/l x h bzw. 4,7 mg/l x h errechnet.² Die Gewebegängigkeit des Antibiotikums ist gut, das scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei 600 Litern, etwa 70 bis 90 % der Substanz ist konzentrationsabhängig in vitro an Plasmaproteine gebunden. In neutrophilen Granulozyten reichert sich Tigecyclin an, die intrazellulären Konzentrationen sind etwa 20- bis 30-fach höher als in der extrazellulären Flüssigkeit.³

Die Elimination erfolgt überwiegend unverändert mit dem Stuhl. Im Urin wurden 32 % nachgewiesen. Geringe Anteile einer Dosis werden zum Glukuronid und in andere Metaboliten umgewandelt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 42 Stunden. Die Ausscheidung war bei Patienten mit erheblicher Einschränkung der Nierenfunktion oder Patienten mit Hämodialyse nicht signifikant verändert. Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion führt dagegen zu einer verzögerten Elimination von Tigecyclin. Die Halbwertszeit war um 23% (Child Pugh B) bzw. 43% (Child Pugh C) verlängert.⁴

Therapeutische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tigecyclin bei komplizierten Hautinfektionen und intraabdominellen Infektionen wurde in jeweils zwei umfangreichen Phase III-Studien im Doppelblinddesign überprüft, die in ausführlicher Form veröffentlicht wurden. Für jede der beiden Indikationen wurde zusätzlich eine gemeinsame Auswertung der Daten vorgenommen, die in zwei weiteren Arbeiten publiziert wurden.^{5,6} Bei komplizierten Hautinfektionen (z. B. Cellulitis, Abszess etc.) wurde in der Vergleichsgruppe eine Kombination aus Vancomycin (1,0 g i.v.) und Aztreonam (AZACTAM u.a.) in einer Dosierung von 2,0 g i.v. eingesetzt. Die häufigsten Erreger waren Methicillin-sensible und Methicillin-resistente Staphylokokken, sowie *E. coli*. Die Daten von mehr als 800 Patienten waren klinisch beurteilbar. Nach klinischen und mikrobiologischen Kriterien bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die antibiotische Therapie war bei 86,5% (Tigecyclin) bzw. 88,6% (Vergleichsgruppe) der Patienten erfolgreich. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Eradikation der Erreger.⁵

Bei Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen wurde die Therapie im Vergleich zu Imipenem (ZIENAM) durchgeführt.⁶ Die häufigsten Diagnosen bei insgesamt 1642 Patienten waren komplizierte Appendizitis, Cholezystitis oder intraabdomineller Abszess, die am häufigsten isolierten Erreger waren *E. coli* und *Klebsiella* spp.. Auch bei diesen Indikationen bestand kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Therapie war erfolgreich bei 80,2% (Tigecyclin) bzw. 81,5% (Imipenem), der Erreger wurde in beiden Gruppen bei 86% der beurteilbaren Patienten eradiert.

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Die Therapie wurde in allen Gruppen etwa gleich häufig aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Tigecyclin verursachte häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen als die zum Vergleich angewandten Antibiotika. Bei den Patienten mit abdominellen Infektionen war Übelkeit signifikant häufiger als in der

Vergleichsgruppe (24,4% vs. 19,0%), noch deutlicher war der Unterschied bei Patienten mit Hautinfektionen. Zum Erbrechen kam es bei 19% (Tigecyclin), 14% (Imipenem) und 3,6% (Vancomycin / Aztreonam) der Patienten in den Phase III-Studien. Unter Vancomycin / Aztreonam wurde dagegen häufiger ein Anstieg der Transaminasen beobachtet, und auch Hautreaktionen waren signifikant häufiger als unter Tigecyclin (19,3% vs. 10,6%).

In vitro-Untersuchungen mit Lebermikrosomen vom Menschen deuten darauf hin, dass Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, die über Cytochrom P450-abhängige Monooxygenasen metabolisiert werden, nicht zu erwarten sind. Bei gleichzeitiger Gabe von Tigecyclin und Warfarin (COUMADIN) waren die Plasmakonzentrationen von R- und S-Warfarin (AUC-Werte) um 68% bzw. 29% erhöht. Obwohl keine direkte Auswirkung auf die Blutgerinnung beobachtet wurde, wird zu einer Überprüfung der INR bei gleichzeitiger Gabe geraten.⁴

ZUSAMMENFASSUNG: Tigecyclin (TYGACIL) ist ein neues Antibiotikum zur parenteralen antibakteriellen Therapie. Es handelt sich um den ersten Vertreter der Glycylcycline, die in Struktur und Wirkungsmechanismus Ähnlichkeiten mit Tetrazyklinen aufweisen. Tigecyclin wirkt gegen grampositive und gramnegative Erreger, einschließlich solcher Stämme die gegen Tetrazykline oder andere Antibiotika resistent sind (u.a. MRSA, VRE und ESBL-produzierende Bakterien). Es wird als Kurzinfusion verabreicht und überwiegend unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Gewebegängigkeit ist gut und das Verteilungsvolumen hoch. Die Halbwertszeit liegt bei etwa 40 Stunden. Die übliche Dosis beträgt zweimal täglich 50 mg nach einer einmaligen initialen Dosis von 100 mg. Bei komplizierten Hautinfektionen und intraabdominellen Infektionen erwies sich Tigecyclin in umfangreichen Doppelblindstudien als ebenso wirksam, wie die zum Vergleich eingesetzten Antibiotika. Bei Hautinfektionen war dies eine Kombination aus Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) und Aztreonam (AZACTAM), bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen wurde zum Vergleich Imipenem (ZIENAM) angewandt. Tigecyclin verursachte signifikant häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen als die anderen Antibiotika, Hautreaktionen traten dagegen seltener als in den Vergleichsgruppen auf. Die Substanz stellt eine wesentliche Bereicherung der therapeutischen Optionen vor allem bei Wundinfektionen nach intraabdominellen Eingriffen dar, bei denen sowohl mit MRSA (Methicillin-resistenten *S. aureus*) Stämmen gerechnet werden muss, als auch mit Enterobakterien. Als eine sinnvolle Alternative ist es auch bei komplizierten bakteriellen Hautinfektionen anzusehen, insbesondere wenn eine Allergie gegen andere Antibiotika bekannt ist.

Hinweis: Dieser Artikel und mehr als 130 weitere, ausführliche Beschreibungen von Arzneimitteln stehen auf unserer Internetseite www.zct-berlin.de unter der Rubrik „Neueinführungen/Kurzbeschreibungen“ zur Verfügung. Dort wird auch die zitierte Literatur mit direkten Verknüpfungen zu den Zusammenfassungen der Originalarbeiten aufgeführt.

Tigecyclin zur Therapie einer Infektion mit *A. baumannii*

Acinetobacter baumannii ist ein gramnegatives Bakterium, das bei hospitalisierten Patienten schwer behandelbare Infektionen verursachen kann. Viele Stämme verhalten sich gegenüber fast allen Antibiotika, einschließlich der Carbapeneme, resistent. Oftmals muss auf das Antibiotikum Colistin (in Deutschland nicht im Handel) zurückgegriffen werden, das aus Verträglichkeitsgründen nicht mehr üblich ist (vgl. www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/colistin.html). Unter den neueren Antibiotika weist nur Tigecyclin (TYGACIL) eine relevante Aktivität gegenüber *A. baumannii* auf. In Spanien wurde bei 49 Stämmen dieses Erregers eine MHK₉₀ (minimale Hemmkonzentration für mindestens 90% der Stämme) von 2 mg/l ermittelt, der entsprechende Wert für Imipenem (ZIENAM) lag bei 128 mg/l.¹

Da umfangreiche Studien zur möglichen Wirksamkeit des neuen Antibiotikums bei Infektionen mit diesem Erreger zur Zeit nicht vorliegen, kommt einzelnen Fallberichten eine Bedeutung zu. Infektiologen aus Belgien publizierten den Fall eines 25-jährigen Mannes der nach einem Autounfall als Folge des erlittenen Traumas eine schwere bakterielle Pankreatitis entwickelte. Eine genaue mikrobiologische Diagnostik des isolierten Erregers zeigte, dass es sich um einen multiresistenten Stamm von *A. baumannii* handelte. Trotz chirurgischer Intervention, hochdosierter Behandlung mit Meropenem (MERONEM) und der zusätzlichen Gabe von Colistin zeigte sich auch nach mehreren Tagen keine klinische Besserung. Als einziges Antibiotikum neben Colistin (MHK: 1 mg/l) zeigte Tigecyclin mit einem MHK-Wert von 2 mg/l eine ausreichende Aktivität gegen das Bakterium. Vier Tage nachdem Tigecyclin als weiteres Antibiotikum zusätzlich verabreicht wurde, besserte sich der Zustand des Patienten. Nach etwa sechs Wochen konnte er aus dem Krankenhaus entlassen werden. Obwohl ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der klinischen Besserung und dem Beginn der Tigecyclin-Therapie besteht, muss auch in Erwägung gezogen werden, dass der therapeutische Erfolg unter der Kombination von drei Antibiotika erzielt wurde. Trotz initialer Gabe von Meropenem und Colistin besserte sich der septische Schock des Patienten aber erst nach zusätzlicher Gabe von Tigecyclin.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei der Behandlung einer schweren bakteriellen Pankreatitis durch einen multiresistenten

Stamm von *A. baumannii* zeigte sich ein therapeutischer Erfolg erst als Tigecyclin (TYGACIL) zu der Therapie mit Meropenem (MERONEM) und Colistin (in Deutschland nicht im Handel) als Ergänzung hinzugefügt wurde. Umfassendere Untersuchungen müssen zeigen, ob dieser Fallbericht eine generelle Aussagekraft für die Therapie von Infektionen durch *A. baumannii* besitzt oder nicht. Angesichts der wenigen Therapieoptionen kann bei derartigen Infektionen jedoch Tigecyclin zur Therapie durchaus in Erwägung gezogen werden.

1. PACHON-IBANEZ, M.E. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2004;
48: 4479 - 4481
2. TACCONE, F.S. et al.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;
(online)

Antibiotika und Kohlenhydratstoffwechsel

Beeinflussen Fluorchinolone den Glukosestoffwechsel bei alten Menschen?

Die verschiedenen Fluorchinolone verfügen über ein unterschiedliches Verträglichkeitsspektrum, welches zu mehreren Rücknahmen dieser Substanzen geführt hat. Gatifloxacin wurde vor drei Jahren nach der Zulassung in Deutschland wegen des Potenzials zur Auslösung hypoglykämischer und hyperglykämischer Reaktionen vom Markt zurückgezogen, da die europäische Zulassungsbehörde erhebliche Einschränkungen bezüglich des Einsatzes bei Diabetikern gefordert hatte. In Kanada wurde eine umfangreiche Analyse vorgenommen, inwieweit Gatifloxacin aber auch andere Fluorchinolone und Antibiotika Störungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels auslösen können. In einem Einzugsgebiet von 1,4 Millionen Einwohnern in Ontario (Kanada) wurden letztlich 788 Patienten identifiziert, die zwischen April 2002 und März 2004 eine Hypoglykämie innerhalb von 30 Tagen nach einer antibiotischen Therapie entwickelt hatten. Auch 470 Patienten mit einer Hyperglykämie nach einer antibiotischen Behandlung mit der Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung wurden identifiziert. Jedem dieser Patienten mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels wurden fünf andere Patienten ebenfalls im Alter über 66 Jahren als Kontrolle statistisch zugeordnet. Gatifloxacin wies ein 4,3-fach höheres Risiko (ODDS ratio) auf, eine **Hypoglykämie** zu induzieren, im Vergleich zu Makrolidantibiotika, Cephalosporinen, Moxifloxacin (AVALOX) sowie Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.). Levofloxacin (TAVANIC) wies ebenfalls ein geringfügig erhöhtes Risiko mit einer ODDS ratio von 1,5 für die Entwicklung einer

Hypoglykämie auf, wobei dieses statistisch signifikant nur bei Patienten mit Diabetes zu beobachten war. Deutlich höher war das Risiko für eine Hyperglykämie durch Gatifloxacin mit einer ODDS ratio von 16,3 bei der Gesamtzahl der Patienten - bei Patienten mit Diabetes war diese ODDS ratio mit 22,7 noch höher. Die übrigen Substanzen zeigten keine Hinweise für die Auslösung einer Hyperglykämie. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind noch nicht endgültig geklärt; in Tierexperimenten wurde gezeigt, dass Gatifloxacin eine vermehrte Insulin-Freisetzung auslösen kann mittels der Blockierung von ATP-sensiblen Kaliumkanälen in den Pankreaszellen. Diese Substanz kann aber auch offensichtlich eine Vakuolisierung der pankreatischen Betazellen induzieren, was zu einer Verminderung der Insulinproduktion und damit zur Hyperglykämie beitragen kann.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese umfangreiche Analyse von hypoglykämischen und hyperglykämischen Reaktionen während und nach einer antibiotischen Therapie, konnte eindeutig zeigen, dass Gatifloxacin (in Deutschland nicht mehr im Handel) beide Reaktionen, insbesondere Hyperglykämien auslösen kann. Besonders betroffen waren Patienten mit Diabetes mellitus; andere Fluorchinolone und Makrolidantibiotika sowie Cephalosporine wiesen keine wesentlichen Störungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels auf.

PARK-WYLLIE, L.J. et al.
N Engl J Med 2006; 354: 1352 - 1361

Hypoglykämie nach Cotrimoxazol

Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.) ist eines der am häufigsten angewandten Arzneimittel zur antibakteriellen Therapie. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Störungen, Hautreaktionen und Blutbildveränderungen. Die übliche therapeutische Dosierung beträgt 1920 mg pro Tag (= 1600 mg Sulfamethoxazol plus 320 mg Trimethoprim). Wenn Cotrimoxazol zur Therapie einer Pneumocystis carinii-Pneumonie (PCP) angewandt wird, müssen deutlich höhere Dosierungen verordnet werden. Dadurch ergeben sich auch neue Risiken für sonst nur selten auftretende Nebenwirkungen. Ärzte aus Toronto, Kanada, beschrieben den Fall eines 46 Jahre alten AIDS-Patienten, der wegen einer PCP mit täglich 6400 mg Sulfamethoxazol und 1280 mg Trimethoprim oral behandelt wurde. Nach 18 Tagen Therapie kam der Patient in die Notaufnahme des Krankenhauses mit vorübergehenden Episoden von Bewusstlosigkeit. Dort kam es zu generalisierten Krampfanfällen, der Glukosespiegel im Plasma lag bei 28,8 mg/dl. Trotz hochdosierter intravenöser Gabe von Glukose konnte der Glukosespiegel innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme nicht über einen Wert von 90 mg/dl angehoben werden. Cotrimoxazol wurde abgesetzt und die Therapie mit Pentamidin (PENTACARINAT) fortge-

setzt, weitere Episoden von Hypoglykämie traten unter dieser Behandlung in den folgenden 16 Monaten nicht auf. Eine systematische Auswertung bereits früher publizierter Fälle von Cotrimoxazol-induzierter Hypoglykämie zeigte, dass in allen Fällen prädisponierende Faktoren vorlagen. Hypoglykämien sind auch bei niedriger Dosierung von Cotrimoxazol beschrieben worden, aber die Patienten hatten fast alle eine eingeschränkte Nierenfunktion und / oder es bestand ein Diabetes mellitus. Außerdem wurden einige Patienten mit anderen Medikamenten behandelt, die den Blutzucker senken können, wie zum Beispiel β -Blockern oder ACE-Inhibitoren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Cotrimoxazol (EUSAPRIM u.a.) kann Hypoglykämien verursachen. Das Risiko für diese unerwünschte Wirkung ist erhöht bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus, sowie bei hochdosierter Verabreichung des Arzneimittels oder Kombination mit anderen, den Blutzucker senkenden Medikamenten.

STREVEL, E.L. et al.
Lancet Inf Dis 2006; 6: 178 - 182

Linezolid

Linezolid versus Vancomycin bei neutropenischen Tumorpatienten mit Fieber

Die Standardtherapie bei neutropenischen Patienten mit Fieber ist die sofortige empirische antibiotische Behandlung. Wegen der seit einigen Jahren deutlichen Veränderung des Erregerspektrums in Richtung auf grampositive Bakterien bei 60 - 70 % mit vermehrter Isolation von Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) werden häufiger entsprechend wirksame Substanzen eingesetzt. In einer multizentrischen Studie an 48 Krankenhäusern, vorwiegend in Europa, wurden vom November 2000 bis zum Mai 2002, 611 Patienten in diese Doppelblindstudie aufgenommen. Die Patienten wurden entweder mit zweimal 600 mg Linezolid (ZYVOXID) oder zweimal 1 g Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.) behandelt. Bis zu 75 % der Patienten in beiden Studienarmen erhielten zusätzlich Antimykotika oder andere Antibiotika mit Wirkung gegen gramnegative Erreger. Zum primären Endpunkt der Studie sieben Tage nach Abschluss der Linezolidtherapie ergab sich ein klinischer Erfolg bei 87,3 % der Patienten, die Vergleichszahl in dem Vancomycinarm betrug 85,2 %. Interessanterweise lag die Zeit bis zur Entfieberung unter Linezolid mit 6,6 Tagen im Mittel signifikant niedriger als für Vancomycin mit 8,5 Tagen. Bezüglich der Todesraten in der Intention-to-treat-Analyse ergaben sich mit 5,6 % für Linezolid und 7,6 % für Vancomycin keine statistisch signifikanten Differenzen. Die mittlere Behandlungsdauer lag mit 11,4 Tagen für Linezolid und mit 11,5

Tagen für Vancomycin im gleichen Bereich. Medikamenten-bezogene Unverträglichkeitsreaktionen wurden bei 17,2% der Patienten in der Linezolid-Gruppe und bei 24% im Vergleichsarm beobachtet. Bei 3,6% führte dieses im Linezolidarm zur Beendigung der Therapie, die Vergleichszahl im Vancomycinarm betrug 5,0%. Keine Unterschiede konnten hinsichtlich der Verträglichkeit bei den hämatologischen Parametern (Granulozyten-Normalisierung, Anämie, Thrombozytopenie) zwischen den beiden Behandlungsregimen festgestellt werden; eine Niereninsuffizienz trat insgesamt bei 0,6% in der Linezolidgruppe auf. Diese unerwünschte Wirkung war damit statistisch signifikant seltener als in der Vancomycingruppe (4%).

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen Studie bei neutropenischen Patienten mit Fieber erwies sich Linezolid (ZYVOXID) als gleichwertig hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber der Standardtherapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.).

JAKSIC, B. et al.
Clin Infect Dis 2006; 42: 597 - 607

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Linezolid bei langfristiger Therapie

Ein Zeitraum von 28 Tagen wird derzeit als maximale Behandlungsdauer mit Linezolid (ZYVOXID) vom Hersteller empfohlen. Das Präparat weist eine gute Aktivität gegen multiresistente grampositive Erreger auf und kann oral gegeben werden. Durch die Kombination dieser Eigenschaften ist eine orale Langzeittherapie möglich. Linezolid unterscheidet sich damit von möglichen Alternativen, wie zum Beispiel Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.), das nur intravenös verabreicht werden kann. Allerdings muss bei langfristiger Therapie auch vermehrt mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden, worauf Ärzte aus Australien in einer Übersichtsarbeit hinwiesen. Sie beschrieben insgesamt 44 Patienten im Alter zwischen 22 und 86 Jahren (Median: 66 Jahre), die für 8 bis 185 Tage (Median: 21 Tage) mit Linezolid behandelt wurden. Die am häufigsten gestellte Diagnose war eine Osteomyelitis bzw. septische Arthritis. Fast alle Patienten waren zuvor bereits mit Vancomycin behandelt worden. Die Therapie war bei 73% der Patienten klinisch erfolgreich, bei zwei Drittel der Patienten traten jedoch Nebenwirkungen auf. Bei etwa jedem dritten Patienten wurden gastrointestinale Reaktionen (meist Übelkeit) registriert, ebenso häufig wurde eine Thrombozytopenie beobachtet. Eine Anämie trat bei 16% der Patienten auf, insbesondere bei einer Behandlungsdauer von mehr als drei Wochen. Bei insgesamt vier Patienten kam es zu einer von vier verschiedenen, bisher nur selten beschriebenen Nebenwirkung: eine periphere Neuropathie (nach 185 Tagen Therapie), ein Angioödem, eine Laktatazidose und ein Se-

rotoninsyndrom bei gleichzeitiger Gabe von Pethidin (DOLANTIN u.a.). Das Serotoninsyndrom war rasch reversibel, nachdem sowohl Linezolid als auch das Opioid abgesetzt wurden, die Neuropathie besserte sich erst nach sechs Monaten unter der Therapie mit Gabapentin (NEURONTIN). Die Autoren schlagen Folgendes vor, um unerwünschte Wirkungen bei langfristiger Therapie mit Linezolid zu verhindern bzw. rechtzeitig zu erkennen:

1. Überprüfung der gleichzeitig gegebenen Medikation. Die folgenden Arzneimittel müssen abgesetzt werden: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (am besten zwei Wochen vor Beginn der Linezolidtherapie), Hemmstoffe der Monoaminoxidase, Tramadol (TRAMAL u.a.) und Pethidin;
2. Kontrolle des Blutbildes und der Leberfunktion zweimal pro Woche;
3. Serumlaktatbestimmung, wenn Übelkeit auftritt und / oder bei erniedrigtem Bikarbonat im Serum;
4. ophthalmologische und neurologische Kontrolle, wenn voraussichtlich länger als vier Wochen behandelt werden soll.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit Linezolid (ZYVOXID) besteht die Möglichkeit einer langfristigen Therapie schwerwiegender Infektionen durch multiresistente Erreger, da es oral gegeben werden kann. Bei längerer Behandlungsdauer muss jedoch mit Blutbildveränderungen und neurologisch-ophthalmologischen Veränderungen gerechnet werden. Ein Serotoninsyndrom kann auftreten, es wurde erstmals auch bei gleichzeitiger Gabe von Pethidin (DOLANTIN u.a.) beschrieben.

BISHOP, E. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50: 1599 - 1602

Mittel der Wahl

Telithromycin zur Behandlung der Asthma-Exazerbation?

Der Einsatz von Antibiotika bei der Exazerbation eines Asthma bronchiale ist umstritten. Zwei begrenzte Placebo-kontrollierte Studien zur Antibiotikatherapie des akuten Asthmas ergaben negative Ergebnisse, wobei allerdings in beiden Studien nur hospitalisierte Patienten (60 Erwachsene und 37 Kinder) eingeschlossen wurden. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit von Telithromycin (KETEK) in einer täglichen Dosis von 800 mg über 10 Tage bei der akuten Exazerbation des Asthma bronchiale untersucht. Insgesamt 278 erwachsene Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 39,5 Jahren (65% Frauen) wurden in diese Studie eingeschlossen. Als primäre Endpunkte wurde ein sieben Punkte umfassender Symptom-Score mit einer täglichen Erfassung gewählt sowie der morgendliche expiratorische Spitzen-

fluss („peak flow“). Mikrobiologisch wurde überwiegend mit serologischen Methoden eine Infektion durch *C. pneumoniae* oder *M. pneumoniae* diagnostiziert. 119 Patienten in der Placebogruppe sowie 112 in der Telithromycingruppe konnten am Ende der sechs-wöchigen Studiendauer ausgewertet werden. Es zeigte sich ein signifikant stärkerer und schnellerer Rückgang der Asthmasymptome in der Telithromycingruppe gegenüber den Placebopatienten, allerdings keine unterschiedliche Veränderung in den Meßwerten des morgendlichen expiratorischen Flusses. Bei einigen sekundären Endpunkten (Anstieg der 1-Sekundenkapazität, Verbesserung der forcierten Vitalkapazität und auch des mittleren expiratorischen Flusses) waren ebenfalls signifikante Unterschiede zu Gunsten des Telithromycins zu beobachten. 61% der Patienten wiesen zumindestens ein Kriterium für eine Infektion durch *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* oder durch beide Erreger auf; allerdings lagen nur drei positive PCR-Reaktionen vor bei sonst ausschließlich serologisch-positiven Befunden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Doppelblindstudie konnte ein positiver Effekt des Telithromycins (KETEK) auf die Symptome bei der akuten Exazerbation eines Asthma bronchiale gezeigt werden. Der Mechanismus für diese Wirkung von Telithromycin ist nicht geklärt; es könnte sich um das Resultat der antibakteriellen Aktivität gegen atypische Erreger, um immunmodulatorische Effekte oder um andere noch nicht geklärte Mechanismen handeln.

JOHNSTON, S.L. et al.
N Engl J Med 2006; 354: 1589 - 1600

Dexamethason bedeutsam in der Therapie der Erwachsenenmeningitis?

Experimentelle Meningitismodelle konnten nachweisen, dass die durch Antibiotikagabe verursachte bakterielle Lyse mit nachfolgender Inflammation im subarachnoidalen Raum durch die zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden deutlich vermindert werden kann. In einer kürzlich veröffentlichten Cochrane-Analyse konnte gezeigt werden, dass bei der kindlichen bakteriellen Meningitis, verursacht durch Pneumokokken und andere Keime, jedoch nicht durch *Haemophilus influenzae* Typ B, das Risiko eines Hörverlustes durch die adjuvante Kortikosteroidgabe um 58% reduziert wurde. In Europa wurde eine umfangreiche prospektive randomisierte Studie bei Erwachsenen durchgeführt, in der 302 an Meningitis erkrankte Patienten entweder Placebo oder eine Behandlung mit Dexamethason (FORTECORTIN u.a.) erhielten. Die Dosierung des Dexamethasons betrug 10 mg alle sechs Stunden intravenös für einen Zeitraum von vier Tagen. Zum Zeitpunkt der Studie, acht Wochen nach Beginn der Behandlung, waren in der Dexamethason-Grup-

pe sowohl die Anzahl der neurologischen Schädigungen als auch die Letalität signifikant vermindert. Besonders eindrucksvoll war der Dexamethason-Effekt bei der Pneumokokken-Meningitis, die bei 112 Patienten gesichert werden konnte. Acht (13%) der Patienten mit einer Pneumokokken-Meningitis und einer Dexamethason-Therapie verstarben, in der Placebogruppe waren es 17 (33%). Signifikante Unterschiede bestanden auch in der Inzidenz von neurologischen Komplikationen, die bei 15% in der Dexamethasongruppe und bei 40% in der Placebogruppe auftraten. In der Multivarianalyse bezüglich der prognostischen Parameter für einen letalen Verlauf stellten sich ein hohes Lebensalter, eine Tachykardie, ein ungünstig niedriger Score auf der „Glasgow Coma“-Skala, eine positive Blutkultur mit Nachweis von Pneumokokken sowie eine nicht durchgeführte Dexamethason-Therapie als signifikant heraus.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Erwachsenen mit einer Pneumokokken-Meningitis sollte unbedingt eine begleitende Dexamethason (FORTECORTIN u.a.)-Therapie in einer Dosierung von viermal 10 mg i.v. täglich über vier Tage verabreicht werden.

WEISFELT, M. et al.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;
25: 73 - 78

Akute Pharyngitis

Rationale Therapie der akuten Pharyngitis beim Erwachsenen

Die akute Tonsillopharyngitis ist eine häufige Infektion in der ambulanten Praxis. Die Unterscheidung zwischen einer bakteriellen und einer nicht-bakteriellen Ätiologie ist gelegentlich schwierig und der Einsatz von Antibiotika nur auf der Basis von klinischen Symptomen und Befunden ist umstritten. In einer Schweizer Studie wurde verglichen, wie gut ein Symptomen-Score im Vergleich zum Streptokokken-Antigentest und der mikrobiologischen Kultur bezüglich einer rationalen Therapie abschneidet. Insgesamt 372 erwachsene Patienten mit einer Pharyngitis wurden in die Studie eingeschlossen und in einer Universitätsambulanz behandelt. Als positive klinische Befunde wurden eine Temperatur von 38° C und höher, ein Exsudat auf den Tonsillen, druckempfindliche zervikale Lymphknoten und die fehlende Angabe von Husten oder Rhinitis bewertet. Alle Patienten erhielten einen Streptokokkenschelltest und einen Abstrich für die Streptokokkenkultur. Der Streptokokkenantigentest hatte eine hohe Sensitivität (91%) und Spezifität (95%) für die Diagnose einer Streptokokken-bedingten Pharyngitis. Ein systematisch vorgenommener Streptokokken-Antigentest führte zu einer fast optimalen antibiotischen Behandlungsfrequenz von 94%. Von den 37% der Patienten mit positivem Test erhielten 3% kein Antibioti-

kum und 3% der Patienten mit negativem Test wurden unnötig antibiotisch behandelt. Eine empirische antibiotische Therapie bei Patienten mit drei oder vier klinischen Symptomen bzw. Befunden wurde bei 60% der Patienten vorgenommen, wovon sich ein zu häufiger Gebrauch in 32% und ein zu geringer Einsatz in 9% ergab. Letztlich war der konsequente diagnostische Einsatz des Streptokokkenschelltestes die günstigste Managementstrategie mit einem mittleren Kostensatz von 15 US \$ pro Patient im Vergleich zu der empirischen Behandlung oder auch der Kultur mit Kosten von 26 bzw. 32 US \$.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine empirische Therapie bei Patienten mit einer Tonsillopharyngitis, selbst mit drei oder vier charakteristischen klinischen Symptomen, führt häufig zu einem unnötigen antibiotischen Einsatz. Der Streptokokken-Antigentest erwies sich als ein klinisch wie auch wirtschaftlich optimales Verfahren in dem rationalen Management dieser Patienten.

HUMAIR, J.P. et al.
Arch Intern Med 2006; 166:
640 - 644

Infektionsprävention und Epidemiologie

Konjugierte Pneumokokkenvakzine und resistente Pneumokokken – eine Erfolgsgeschichte

Antibiotika-resistente Pneumokokken sind ein weltweites therapeutisches Problem. Die Mehrzahl der Antibiotika-resistenten Pneumokokken-Infektionen werden durch fünf von sieben Serotypen verursacht, die in der siebenvalenten konjugierten Pneumokokkenvakzine enthalten sind (6B, 9V, 14, 19F, 23F). Im Jahre 1998 waren 24% der invasiven Pneumokokkenisolate in den USA nicht mehr empfindlich auf Penicillin und 78% dieser Erreger entfielen auf die genannten fünf Serotypen. Seit der Einführung der konjugierten Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) im Jahre 2000 in den USA ist es zu einer eindrucksvollen Senkung der Infektionsraten aber auch der Resistenzprobleme gekommen. In einer konsekutiven Studie vom Januar 1996 bis zum Dezember 2004 wurde eine Bevölkerung zwischen 14 und 17 Millionen Einwohnern, darunter 500.000 Kinder im Alter unter zwei Jahren, von der Zentralen Gesundheitsbehörde der USA in Atlanta (CDC) erfasst. Insgesamt 28.336 Patienten mit invasiven Pneumokokkeninfektionen, überwiegend bakteriämisch verlaufend (96,4% positive Blutkulturen), konnten analysiert werden. Die Anzahl der Infektionen durch Penicillin-unempfindliche Stämme sank von 6,3 Erkrankungen pro 100.000 Personen auf 2,7

Erkrankungen zwischen 1999 und 2004 und bei Pneumokokken mit multiplen Resistenzen von 4,1 auf 1,7 Erkrankungen pro 100.000 Personen. Bei Kindern im Lebensalter unter zwei Jahren verminderte sich die Zahl der Infektionen durch Penicillin-unempfindliche Stämme von 70,3 auf 13,1 Fälle pro 100.000 Personen. Auch bei Personen im Lebensalter von 65 Jahren und älter reduzierte sich die Zahl der Infektionen mit Penicillin-unempfindlichen Stämmen von 16,4 auf 8,4 Fälle pro 100.000 (eine Verminderung um 49%). Insgesamt ging die Anzahl der Infektionen durch resistente Pneumokokken-Serotypen, die in der Vakzine enthalten sind, um 87% zurück. Allerdings wurde auch ein mäßiger Anstieg von Infektionen durch den Serotyp 19A beobachtet (von 2,0 auf 8,3 Fälle pro 100.000 Kindern unter zwei Jahren), der nicht in der Vakzine enthalten ist.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die vorgelegten Zahlen deuten eindeutig darauf hin, dass die konjugierte Pneumokokken-Vakzine (PREVENAR) die Zahl der invasiven Pneumokokken-Infektionen durch resistente Erreger sowohl bei Kleinkindern wie aber auch bei älteren Personen über 65 Jahre signifikant vermindert. Allerdings muss beachtet werden, dass Pneumokokken-Infektionen mit nicht in der Vakzine enthaltenen Serotypen ansteigen können.

KYAW, M.H. et al.
N Engl J Med 2006; 354: 1455 - 1463

ANMERKUNGEN DER REDAKTION: Die konsequente Anwendung der konjugierten Pneumokokkenvakzine in den USA seit dem Jahr 2000 hat nicht nur zu einer eindrucksvollen Verminderung von invasiven Pneumokokken-Infektionen bei Kleinkindern, ihren Eltern und Großeltern geführt, sondern wie die obige Studie belegt, auch zur Verminderung von Infektionen durch resistente Pneumokokken. Es ist uns unverständlich, warum in der Bundesrepublik Deutschland diese Vakzine nicht generell von der Deutschen Impfkommision (STIKO) empfohlen wird; hohe Kosten können kein triftiges Argument sein, da auch die Einsparungen bei den Eltern und Großeltern für vermiedene Pneumokokken-Infektionen mit berücksichtigt werden sollten.

Infektionsprophylaxe bei Schlaganfallpatienten sinnvoll?

Infektionen treten als Komplikationen nach Apoplex häufig auf. Von manchen Autoren wird eine Antibiotikaprophylaxe zur Reduktion des Infektionsrisikos bei Schlaganfallpatienten empfohlen, eindeutige klinische Daten, die eine entsprechende Empfehlung unterstützen, gibt es aber nicht. Unter dem Akronym ESPIAS (= early systemic prophylaxis of infection after stroke) wurde daher in Barcelona (Spanien) eine placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt, in der die Wirkungen einer Prophylaxe mit Levoflo-

xacin (TAVANIC) untersucht wurden. Das Chinolon wurde drei Tage lang einmal täglich in einer Dosierung von 500 mg intravenös verabreicht. Es war vorgesehen, insgesamt 240 Patienten in diese Studie einzuschließen, sie wurde aber vorzeitig abgebrochen, als 136 Patienten erfasst worden waren. Es zeigte sich nicht die postulierte Abnahme infektiöser Komplikationen unter der Gabe von Levofloxacin, sondern im Gegenteil ergaben sich Hinweise auf eine mögliche ungünstige Wirkung des Arzneimittels. Am siebten Tag der Studie lag die Häufigkeit infektiöser Komplikationen - bei 16% (Levofloxacin) bzw. 19% (Placebo), am Tag 90 der Studie lagen die entsprechenden Werte bei 30% und 33%, die Unterschiede waren zu keinem Zeitpunkt signifikant. Nach 90 Tagen waren deutlich mehr Patienten aus der Levofloxacin-Gruppe gestorben als in der Placebo-Gruppe (24% vs. 13%), allerdings war auch dieser Unterschied nicht signifikant. Die Autoren diskutieren in diesem Zusammenhang die bekannten ZNS-Wirkungen der Chinolone, ohne dass es konkrete Hinweise auf einen Zusammenhang gab. Die Studie lässt einige Fragen offen, weil die Verteilung der Patienten auf die beiden Gruppen nicht zufriedenstellend war. In der Placebo-Gruppe bestand zum Beispiel bei 7% der Patienten bei Studieneinschluss eine koronare Herzkrankheit, in der Verumgruppe waren es dagegen 18%. Trotz der Unsicherheiten, kann aber festgestellt werden, dass sich durch die prophylaktische Verabreichung von Levofloxacin keine signifikante Reduktion der Infektionsrisiken nach Apoplex erzielen lässt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die prophylaktische Gabe von Levofloxacin (TAVANIC) war nicht besser als Placebo bei Schlaganfallpatienten hinsichtlich einer Reduktion der Infektionsrisiken.

CHAMORRO, A. et al.
Stroke 2005; 36: 1495 - 1500

Aktuelle Epidemiologie der Tuberkulose

Weltweit erkranken jährlich acht bis neun Millionen Menschen neu an Tuberkulose, darunter knapp vier Millionen mit der ansteckenden mikroskopisch positiven Form. Etwa zwei Millionen Menschen sterben jährlich an den Folgen dieser Erkrankung. Obwohl die Tuberkulose prinzipiell heilbar ist, sterben unverändert mehr Menschen an dieser Infektion als an jeder anderen behandelbaren Infektionskrankheit. Die Ausbreitung der Tuberkulose wird durch Armut, Migration, medizinische Unterversorgung und Co-Infektionen mit HIV begünstigt. Daher liegt die Hauptlast der Erkrankung in ärmeren Ländern des Südens, insbesondere in Afrika und in Südostasien. Die Krankheitslast nimmt aber auch in Osteuropa zu: Dort ist die Inzidenz in den vergangenen Jahren vor allem in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion als Folge des politischen Umbruchs und den damit verbundenen sozialen Veränderungen stark angestiegen.

In Deutschland liegen die endgültigen Zahlen aus dem Jahre 2004 vor, in dem 6.583 Tuberkulosefälle (Vorjahr 7.166 Fälle) registriert wurden; dies entspricht einer Inzidenz von 8,0 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern. Eine Analyse nach Staatsangehörigkeit ergab deutliche Unterschiede im Erkrankungsrisiko: So betrug die Inzidenz bei ausländischen Staatsbürgern 30,6 pro 100.000 Einwohner und war damit rund 5,5 mal so hoch wie in der deutschen Bevölkerung (Inzidenz 5,5). Die Analyse nach Geburtsland ergab, dass 54,4% der Patienten in Deutschland und 45,6% im Ausland - vorwiegend in osteuropäischen Ländern - geboren waren. Die Lunge war mit 5.092 Fällen (79,6%) das am häufigsten betroffene Organ. Mikroskopisch positive Formen wurden bei 1.720 Patienten diagnostiziert. Die Tuberkulose bei Kindern unter 15 Jahren zeigte 2004 einen leicht rückläufigen Trend; mit 269 Neuerkrankungen und einer Inzidenz von 2,3 lagen diese Zahlen unter denen des Vorjahres (287 Erkrankungsfälle, Inzidenz 2,4).

Die Resistenzraten zeigen eine Zunahme resistenter Erreger. So ist der Anteil von Erregern, die gegen mindestens eines der fünf Standardmedikamente resistent sind, von 11,1% im Jahre 2001 auf 13,9% im Jahre 2004 angestiegen. Auch der Anteil von multiresistenten Erregern (gleichzeitige Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin) hat sich mit 2,5% gegenüber den Vorjahren (2,1% im Jahr 2003) weiter erhöht. 236 Tuberkulosepatienten (3,7%) verstarben in Deutschland an den Folgen dieser Infektionskrankheit.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei der Tuberkulose handelt es sich um ein weltweites Problem, bei dessen Bekämpfung die betroffenen Entwicklungsländer nicht allein gelassen werden dürfen, sondern vielmehr alle Länder - insbesondere auch die Industrienationen - gefordert sind, durch koordiniertes Handeln zu einer effektiven Bekämpfung der Tuberkulose beizutragen.

RKI: Epidem Bulletin 2006; 11: 83 - 85

Pharmakokinetik

Pharmakokinetik von Ertapenem bei übergewichtigen Personen

Patienten mit erhöhtem Körpergewicht bis hin zur ausgeprägten Adipositas kommen zunehmend häufig vor. Obwohl bekannt ist, dass sich die Pharmakokinetik vieler Arzneistoffe bei übergewichtigen Personen im Vergleich zu Normalgewichtigen ändert, gibt es nur sehr wenige Studien zu dieser Problematik. Da bei erhöhtem Körpergewicht mikrobiologisch inadäquate, nicht ausreichende Konzentrationen am Ort der Infektion auftreten können, kommt diesen Untersuchungen jedoch erhebliche Bedeutung zu. Die Kinetik von Ertapenem (INVANZ) wurde bei insgesamt drei Gruppen von jeweils zehn Freiwilligen untersucht. Die normalgewichtigen Personen der 1. Gruppe hatten einen "body mass index (BMI)" von

<25. Der Index bei den Teilnehmern der beiden anderen Gruppen war 30 bis 39,9 (Gruppe 2) bzw. über 40 (Gruppe 3). Das mittlere Körpergewicht lag in den drei Gruppen bei 67, 96 und 127 kg. Die Serumkonzentrationen des Carbapenems wurden bei allen Teilnehmern engmaschig über einen Zeitraum von 24 Stunden nach intravenöser Gabe von 1g Ertapenem gemessen. Es wurden mittlere AUC-Werte von 586 (Gr. 1), 513 (Gr. 2) und 486 mg/l x h (Gr. 3) berechnet. Der Unterschied zwischen den normalgewichtigen Personen und den Personen in den beiden anderen Gruppen war jeweils statistisch signifikant. Das Volumen des zentralen Kompartiments war bei den Übergewichtigen der Gruppe 3 etwa 40% höher, als bei den Teilnehmern mit normalem Körpergewicht. Da die therapeutische Wirksamkeit der β -Laktamantibiotika durch die Zeitdauer bestimmt wird, während der die antibakteriell wirksame freie Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers liegt, wurde dieser Parameter für verschiedene angenommene MHK-Werte berechnet. Es zeigte sich, dass unter den derzeit üblichen Annahmen in keiner der drei Gruppen ausreichende Konzentrationen erreicht wurden, um Erreger mit MHK-Werten von mehr als 0,25 bis 0,5 mg/l mit ausreichender Sicherheit zu erfassen. Bei Erregern mit einem angenommenen MHK-Wert von über 1 mg/l, erreichten nur 65% der normalgewichtigen und nur 53% (Gr. 2) bzw. 42% (Gr. 3) der übergewichtigen Teilnehmer den theoretisch begründeten Wert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Konzentrationen von Ertapenem (INVANZ) nach üblicher therapeutischer Dosierung von 1,0 g pro Tag scheinen für weniger empfindliche Erreger mit MHK-Werten von mehr als 0,25 bis 0,5 mg/l nicht ausreichend zu sein. Dies gilt insbesondere für Patienten mit deutlich erhöhtem Körpergewicht. Weitere klinisch-mikrobiologische Studien werden als notwendig angesehen, um die optimale Dosierung des Antibiotikums anhand von Patientendaten zu überprüfen.

CHEN, M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2006;
50: 1222 - 1227

Polymyxin B

Mikrobiologische Aktivität von Polymyxin B

Der vermehrte Anstieg von multiresistenten Enterobakterien, insbesondere bei Intensivpatienten, hat in den letzten Jahren bewirkt, dass bei einigen Patienten als letzte therapeutische Möglichkeit die Polymyxine B und E (= Colistin, in Deutschland nicht im Handel) als noch einzige aktive Antibiotika eingesetzt werden (vgl. www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/colistin.html). Die Wirkungsweise der Polymyxine besteht in der Interaktion ihres Polymyxin-Peptidringes mit den Lipopolysaccharidmolekülen (LPS) in der äußeren Membran

von gramnegativen Bakterien, wodurch es zur Durchlässigkeit der Zellmembran und letztlich zum Zelltod kommt. Darüber hinaus besitzen die Polymyxine eine Antiendotoxinaktivität über die Neutralisierung des Lipid-A-Anteils von LPS. In einer sehr umfangreichen mikrobiologischen Studie in den Jahren 2001 bis 2004 wurden insgesamt 54.731 gramnegative Erreger hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber Polymyxin B untersucht. Als Methode wurde die Mikrodilution eingesetzt und die Ergebnisse auf der Basis der vorgegebenen amerikanischen Standards beurteilt (CLSI). Polymyxin B wies exzellente Aktivität gegenüber mehr als 8.700 *P. aeruginosa*-Isolaten und mehr als 2.600 *Acinetobacter*-Spezies auf mit MHK_{50} -Werten von ≤ 1 mg/l und MHK_{90} -Werten von 2 mg/l für beide Erreger. Polymyxin B-Resistenzraten waren geringfügig höher bei Carbapenem-resistenten *Pseudomonaden* (2,7%) und *Acinetobacter*-Spezies (2,8%) sowie auch bei multiresistenten *Pseudomonaden* (3,3%) und multiresistenten *Acinetobacter*-Spezies (3,2%). In der Asien-Pazifik-Region lagen die Polymyxin B-Resistenzraten mit im Mittel 2,9% deutlich höher als in Europa (1,1%), Lateinamerika und Nordamerika gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*. Eine exzellente Aktivität von Polymyxin B (MHK_{90} -Werte ≤ 1 mg/l) fand sich auch gegen *Citrobacter*-Spezies, *E. coli* und *Klebsiella*-Spezies. Eine etwas verminderte Aktivität ergab sich bei *Enterobacter*-Spezies mit 83,3% empfindlichen Stämmen und auch bei *Stenotrophomonas maltophilia* mit nur 72,4% Sensibilität. Keine antibakterielle Wirksamkeit mit MHK_{50} -Werten > 8 mg/l bestand bei *Burkholderia cepacia*, *Serratia*-Spezies und *Proteus*-Spezies.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Gegen multiresistente Stämme von *Acinetobacter*-Spezies und *P. aeruginosa* werden in den nächsten Jahren keine aktiven neuen Antibiotika zur Verfügung stehen. Aus diesem Grunde ist es wichtig, dass in den mikrobiologischen Laboratorien bei derartigen resistenten Keimen eine Polymyxin-B-Testung auf der Basis standardisierter Methoden angeboten werden kann. Entsprechende Standardisierungen sind kürzlich vom Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) in den USA publiziert worden.

GALES, A.C. et al.

Clin Microbiol Infect 2006; 12: 315 - 321

Nebenwirkungen

Neuropsychiatrische Nebenwirkungen von Aciclovir

ZNS-Reaktionen sind als unerwünschte Wirkungen von Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) oder dem Prodrug Valaciclovir (VALTREX) bekannt. Als typische Zeichen können bei der Therapie mit diesen Virustatika neben einer allgemeinen Verwirrungssymptomatik, Tremor sowie Seh- oder Hörstörungen auftreten. Als prädisponierende Faktoren für diese Neben-

wirkungen wurden ein akutes oder chronisches Nierenversagen sowie eine gleichzeitige Behandlung mit anderen neurotoxischen Stoffen beschrieben. Eine genaue analytische Untersuchung von Serum- und Liquorproben von insgesamt 21 Patienten lässt darauf schließen, dass ein bestimmter Metabolit von Aciclovir (CMMG, Carboxymethoxymethylguanin) als Verursacher der ZNS-Wirkungen in Betracht gezogen werden muss. Messbare Konzentrationen dieses Metaboliten wurden im Liquor nur bei jenen neun Patienten gefunden, die eine neurologische Symptomatik aufwiesen, im Serum wurden bei diesen Patienten 6 bis 160 $\mu\text{mol/l}$ des Metaboliten gemessen. Im Vergleich dazu war die Konzentration im Serum von neurologisch unauffälligen Patienten deutlich niedriger (0,5 bis 1 $\mu\text{mol/l}$). Die Konzentrationen von Aciclovir waren bei symptomatischen Patienten etwa dreimal so hoch, wie bei Patienten ohne diese Nebenwirkungen.

ZUSAMMENFASSUNG: Während der Behandlung mit Aciclovir (ZOVIRAX u.a.) oder Valaciclovir (VALTREX) zeigten einige Patienten neuropsychiatrische Symptome als unerwünschte Wirkung. Hohe Konzentrationen eines Metaboliten von Aciclovir wurden im Liquor dieser Patienten nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass die Symptomatik durch diesen Metaboliten hervorgerufen wird. Bei Patienten, die wegen einer Herpes-Enzephalitis mit Aciclovir behandelt werden, kann eine Bestimmung von Aciclovir und dem Metaboliten hilfreich sein, um zwischen Symptomen der Infektion und möglichen Nebenwirkungen der Therapie zu unterscheiden.

HELLDEN, A. et al.

J Antimicrob Chemother 2006; 57: 945 - 949

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann

Redaktion: Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Dr. M. Kresken, Bonn, Fr. H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 35,- Euro, für Studenten und Pensionäre 25,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 62,- Euro.

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, dass die Information ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.

Bestellschein Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 35,- Euro
- 25,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 62,- Euro für Mehrfachleser
- 42,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin,

per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de

(schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!